

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/DE05/000098

International filing date: 26 January 2005 (26.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 004 122.9
Filing date: 28 January 2004 (28.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 29 March 2005 (29.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

10 2004 004 122.9

Anmeldetag:

28. Januar 2004

Anmelder/Inhaber:

Studiengesellschaft Kohle mbH,
45470 Mülheim an der Ruhr/DE;
Dr. Tanja B e n d e l e , 45133 Essen/DE.

Bezeichnung:

Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern

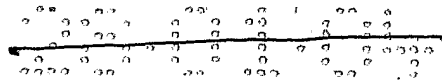
IPC:

B 01 J, B 02 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. März 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner



Zusammenfassung

Verfahren zur Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern sowie die Verwendung von Hochenergie-Mühlen für dieses Verfahren.

1810/03
D67/D917
KF/KF

Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Induzierung und/oder Beschleunigung einer Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern sowie die Verwendung von Hochenergie-Mühlen für das Verfahren.

10 Die fast ausschließlich verwendeten Verfahren zur Generierung von definierten festen Phasen von molekularen Festkörpern beruhen auf der Kristallisation und/oder Ausfällung aus Lösungen, Suspensionen oder Dispersionen. Meist geschieht dies als einer der letzten Reinigungsschritte nach der Synthese der entsprechenden Verbindungen. Häufig werden aber auch gezielt die Kristallisationsbedingungen/Fällungsbedingungen variiert, um bestimmte polymorphe Modifikationen oder amorphe Phasen der eingesetzten
15 Verbindungen in reiner Phase oder als Mischungen verschiedener Phasen herzustellen.

20 Als Phasen sollen hier nicht nur polymorphe Modifikationen einer chemischen Verbindung verstanden werden, vielmehr sind auch Pseudopolymorphe (Solvate, Hydrate), Addukte, Komplexe, Salze, Co-Kristalle umfaßt, die in verschiedenen Phasen vorliegen können.

Es ist weiterhin bekannt, daß Phasenumwandlungen durch thermische und/oder mechanische Bedingungen beeinflußt werden können. Beispielsweise wird gezielt nach metastabilen Phasen unter definierten thermischen Bedingungen gesucht, wie z.B. in stark unterkühlten Schmelzen oder durch wiederholtes

Aufschmelzen und Abkühlen. Diese Verfahren finden lediglich im Mikromaßstab ihre Anwendung und sind daher bisher eher von wissenschaftlichem Interesse.

Aus der Literatur ist bekannt, daß gerade bei der Herstellung von Arzneimitteln immer wieder partielle Phasenumwandlungen bei der Formulierung der Wirk- und Hilfsstoffe beobachtet werden. Besonders bei der Konfektionierung der Wirkstoffe werden beispielsweise partielle Phasenumwandlungen beklagt. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Phasenumwandlung ungewollt und/oder nur partiell erfolgt. Besonders problematisch sind Phasenumwandlungen, wenn die Produktspezifikation unbeabsichtigt verändert wird und die Verarbeitbarkeit, Bioverfügbarkeit etc. der entsprechenden Verbindungen ungünstig beeinflußt werden.

Die Herstellung stabiler fester Phasen molekularer Verbindungen ist aus verschiedenen Gründen von großer Bedeutung. Denn unterschiedliche Kristallformen besitzen unterschiedliche physikalische, chemische und biologische Eigenschaften. So können sich beispielsweise die thermischen Eigenschaften (Schmelzpunkt, Zersetzungstemperatur), die Löslichkeit, die Stabilität, das Mahlverhalten, die Kompressibilität, die Bioverfügbarkeit, die Dichte, die optischen Eigenschaften (NLO-Eigenschaften, Farbe, Fluoreszenz), magnetische Eigenschaften, das chemische Reaktionsverhalten und z.B. die Hydrolysegeschwindigkeit deutlich voneinander unterscheiden.

Bisher erfolgte die Herstellung molekularer Festkörper (molekularer kristalliner oder amorpher Phasen) fast ausschließlich über den Weg der Kristallisation und/oder der Ausfällung aus Lösungen, Suspensionen, Dispersion, Lösungsmittelmischungen oder Mischungen dieser sowie durch Lyophilisation. Ein großer Nachteil dieser Verfahren, gerade im großtechnischen Bereich, ist, daß große Mengen an Lösungsmitteln bei den Prozessen anfallen. Weiterhin werden sehr häufig Kristallsolvate oder Solvataddukte gebildet, die die Einsetzbarkeit der Verbindungen beschränken können. Besonders im Bereich der Arzneimittelindustrie besteht ein Interesse daran, Wirkstoffe und Hilfsstoffe stabil und lösungsmittelfrei herzustellen.

Für die Arzneimittelindustrie ist die Herstellung stabiler Phasen besonders relevant, um reproduzierbare, dauerhafte Produktspezifikationen zu gewährleisten.

5 Auch in der Lebensmittel- und Farbenindustrie besteht ein Bedarf an stabilen, umweltfreundlichen, lösungsmittelfreien und bevorzugt verlustfreien Prozessen zur Herstellung molekularer kristalliner Phasen der jeweiligen Verbindungen; besonders zur Herstellung stabiler molekularer Phasen.

10 Aus gesundheitlichen, wirtschaftlichen sowie aus Gründen des Umweltschutzes besteht daher ein Bedarf an einem breit anwendbaren, stabilen Verfahren, welches zur Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern geeignet ist.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Phasenumwandlung von molekularen Festkörpern zur Verfügung zu stellen, das die gezielte Umwandlung des Festkörpers in eine andere feste/kristalline Phase erlaubt.

15 Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Verfügung gestellt, welches eine Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern mittels tribochemischer Methoden induziert und/oder beschleunigt.

Tribochemische Methoden umfassen insbesondere das Hoch-Energie-Mahlen und das Reaktiv-Mahlen. Den genannten Verfahren aus dem Bereich der tribochemischen Methoden ist gemeinsam, daß sie im Wesentlichen mit der Übertragung sehr hoher mechanischer Energien insbesondere in Form hoher kinetischer Energien arbeiten. Sie werden als Prozesse, die mit der Übertragung hoher kinetischer Energie arbeiten (high kinetic processing, HKP), zusammengefasst.

25 Als „molekulare Festkörper“ sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere kristalline molekulare Festkörper, amorphe molekulare Festkörper, glasartige molekulare Festkörper, feste Lösungen, flüssigkristalline molekulare Festkörper sowie Mischungen dieser als auch pastös oder

hochviskos vorliegende molekulare Verbindungen zu verstehen. Bevorzugt sind organische Verbindungen sowie ihre Salze.

Als Phase soll nicht nur die Phase einer Verbindung verstanden werden, vielmehr sind insbesondere auch Phasen der Pseudopolymorphe (Solvate, Hydrate), Addukte, Komplexe, Salze, Co-Kristalle umfaßt, die wiederum in verschiedenen Phasen vorliegen können.

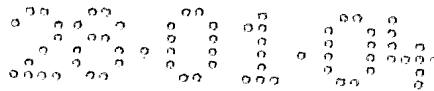
Als „Phase“ soll der Zustand der molekularen Festkörper verstanden werden, in dem er bezüglich der Zusammensetzung und bezüglich des physikalischen Zustandes gleichförmig ist.

Insbesondere sind als Phasen polymorphe Phasen von molekularen Verbindungen, Mesophasen, amorphe, glasartige, rotatorische, nematische, amektische, cholestrische, discotische, lyotrope Phasen molekularer Verbindungen gemeint, die sowohl fest als auch pastös, hochviskos oder flüssigkristallin vorliegen können.

Die molekularen Festkörper bestehen bevorzugterweise aus reinen Phasen. Als eine im Wesentlichen reine Phase soll eine Phase mit einer Reinheit von größer 80% verstanden werden.

Weiterhin wird insbesondere ein Verfahren zur Verfügung gestellt, welches eine Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern mittels Übertragung hoher mechanischer Energien induziert und/oder beschleunigt, insbesondere durch Übertragung hoher kinetischer Energien. Die Übertragung der mechanischen Energie erfolgt beispielsweise über hohe Schlagenergien durch erreichte Beschleunigungen der Mahlkörper, die oberhalb 20 g liegen, insbesondere von bis zu 50 g und höher [Naturkonstante g]. Bevorzugt sind Umwandlungen in molekularen Festkörpern, bei denen eine kristalline Phase in eine andere kristalline Phase überführt wird.

Ein großer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß keine oder nur geringe Mengen an Lösungsmitteln verwendet werden.



Vorraussetzung für die Phasenumwandlung in den molekularen Festkörpern ist, daß mit sehr hohen relativen Geschwindigkeiten der Mahlkörper gearbeitet wird. Besonders wichtig sind hierbei die Stöße zwischen den Mahlkörpern, bei denen hohe Energien auf das Mahlgut übertragen werden. Bei den Prozessen unter tribochemischen Bedingungen werden sehr hohe relative Geschwindigkeiten der Mahlkörper von zum Beispiel 14 m/s und mehr angestrebt und erreicht. Normale Kugelmøhlen arbeiten mit Relativgeschwindigkeiten von meist unter 5 m/s.

Es wird angenommen, daß das Verfahren der tribochemischen Phasenumwandlung im Wesentlichen auf Prozessen beruht, bei denen hohe kinetische Energien einen wesentlichen Teil der Energieübertragung ausmachen.

$$E_{\text{kin}} = \frac{1}{2} m \cdot v^2$$

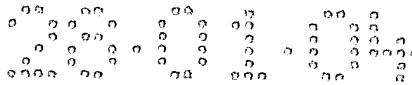
E_{kin} kinetische Energie

m Masse Kugel

v Geschwindigkeit Kugel

In einer besonders bevorzugten Variante des Verfahrens kann die Phasenumwandlung in den sogenannten „hot spots“ (hot points) der Periode der Plasma-Phase und/oder in der direkt anschließenden post Plasma-Phase stattfinden. Es können sowohl Phasenumwandlungen induziert als auch durch die in den Gitterdefekten gespeicherte Energien beschleunigt werden. Es ist besonders vorteilhaft, wenn die Phasenumwandlung herbeigeführt wird, während die Verbindung bzw. Verbindungen im Wesentlichen als Festkörper vorliegt.

Es wird angenommen, daß das Prinzip des Verfahrens mehr auf der Kollision des Mahlgutes mit den Mahlkörpern als auf Scher- und Reibungskräften beruht, wie es bei gängigen Geräten zur Teilchenzerkleinerung üblich ist. Die Kollision des Mahlgutes mit den Mahlkörpern kann zu Zerkleinerungseffekten und Deformierung der eingesetzten molekularen Festkörper führen.



10

Abhängig vom verwendeten Mahlmaterial und den gewählten Mahlbedingungen - Umdrehungszahl und den sich daraus ergebenden Beschleunigungen der Mahlkörper, die beispielsweise bei der exemplarisch verwendeten Hoch-Energie-Mühle etwa bis zu 50 g betragen kann - kann ein ausreichender Energieeintrag zur Induzierung und/oder Beschleunigung der Phasenumwandlung erzielt werden. Dabei sind die Umwandlungsbedingungen (Mühle, Umdrehungszahl, Kugelbeschleunigung, Material der Mahlkörper) so zu wählen, daß der beschriebene Prozeß beobachtet wird.

Gängige Geräte zur Teilchenzerkleinerung, die die hohen kinetischen Energien nicht aufbringen, wie sie durch die High-Energy-Ballmills übertragen werden, sind beispielsweise Mörser und Pistill, Schlagkreuzmühlen, Kugelmühlen mit Relativgeschwindigkeiten der Mahlkörper von etwa maximal 5 m/s, Schlagprallmühlen mit Relativgeschwindigkeiten von etwa maximal 5 m/s, Luftstrahlmühlen mit Relativgeschwindigkeiten von etwa maximal 5 m/s, Walzenmühlen, Nutscheibenmühlen, Schlagstiftmühlen oder Schlagnasenmühlen soweit sie dem heutigen Stand der Technik entsprechen.

Besonders bevorzugte Mühlen für die tribochemische Phasenumwandlung gemäß der vorliegenden Erfindung sind Geräte, die unter den Begriff des „High-Energy-Ballmilling“ fallen oder als Hochenergie-Kugelmühlen gelten. Weitere besonders bevorzugte Geräte sind alle die, die vergleichbar hohe mechanische, insbesondere hohe kinetische Energien übertragen können oder bei denen die Bildung der hot points und der post Plasma Phase auftreten können.

Besonders bevorzugte Geräte für die Verwendung für das erfindungsgemäße Verfahren sind all jene Geräte, die als High-Energy-Ballmills oder Hochenergie-Kugelmühlen bezeichnet werden. Weitere bevorzugte Geräte im Sinne der erfindungsgemäßen Verfahren sind die, deren Verfahren im Wesentlichen auf dem gleichen zugrunde liegenden Prinzip wie die genannten Hochenergie-Kugelmühlen basieren. Verstanden werden soll unter dem im Wesentlichen zugrunde liegenden Prinzip, daß überwiegend hohe mechanische Energien, insbesondere hohe kinetische Energien übertragen werden und/oder sich sogenannte hot-spots bilden in denen eine Art Plasma Phase vorliegt und/oder sich eine post Plasma Phase anschließt.

auch mit Unterdrücken, d.h. unter Anlegen eines Vakuums. Es ist für den Fachmann naheliegend, daß sowohl die Temperaturführung als auch die Atmosphäre bzw. die Drücke - erhöhter Druck oder Vakuum - auf die Verfahren im einzelnen abzustimmen sind.

- 5 Besonders bevorzugte Lösungsmittel, Lösungsmitteldämpfe oder Gase zur Einstellung einer Atmosphäre sind H_2O , CO_2 , Argon, N_2 , O_2 , NH_3 , Kohlenwasserstoffe, Chlorkohlenwasserstoffe, Alkohole (Methanol, Ethanol, Propanol), Ketone, Ester, Ether, Amine, Amide, Halogene, HBr , HCl , HJ . Ganz allgemein können Verbindungen, die in die Gasphase überführt werden können, verwendet werden sowie Mischungen dieser.

10 Das erfindungsgemäße Verfahrens kann kontinuierlich, semi-kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden. Es ist dem Fachmann bekannt, daß die vorgenannten Verfahrensparameter individuell für jedes Verfahren aufeinander abgestimmt werden.

- 15 Es wird angenommen, daß die Phasenumwandlung in den sogenannten „hot spots“ (hot points) der Periode der Plasma Phase und/oder in der direkt anschließenden post Plasma Phase statt findet. Die Phasenumwandlung kann auch durch eines der vorgenannten Ereignisse induziert werden und insgesamt über einen längeren Zeitraum ablaufen oder auch durch das Ereignis beschleunigt werden. Weiterhin können die Phasenumwandlungen an den Grenzflächen der molekularen Festkörper induziert werden; die Phasenumwandlung kann dann beispielsweise durch Wanderung durch den Festkörper fortschreiten. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können auch Gleichgewichte zwischen Phasen molekularer Festkörper eingestellt werden.
- 20 Die Umwandlung einer Phase in eine weitere Phase, wobei weitere intermediäre Phasen durchlaufen werden können, ist ebenfalls möglich. In einer besonders bevorzugten Variante wird der gesamte Festkörper im wesentlichen einheitlich in eine Phase umgewandelt. Dies schließt nicht aus, daß die Festkörper über die, für sie allgemein bekannten Defekte verfügen können. Überlicherweise wird die Phasenumwandlung herbeigeführt, während die Ausgangsverbindung im Wesentlichen als Festkörper vorliegt. In der Regel wird die Temperatur nicht reguliert.
- 25
- 30



13

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auf organische oder anorganische Moleküle angewendet werden, zu denen auch die Makromoleküle zählen.

5 Molekulare Festkörper sind nicht beschränkt auf monomolekulare Festkörper, sie erstrecken sich auch auf Co-Kristalle, d.h. auf Festkörper aus dem Bereich des Crystal-engineerings, wobei Festkörper aus dem Bereich des Crystal-engineerings, wie oben beschrieben, vorliegen können. Desweiteren sind unter molekularen Festkörpern auch jene zu verstehen, die Lösungsmittel im Kristallgitter eingeschlossen haben, sei es statistisch, als Addukte oder stöchiometrisch auf festen Gitterplätzen.

10 Die im Wesentlichen aus organischen und/oder anorganischen Molekülen sowie aus möglichen Mischungen bestehenden Festkörper sind beispielsweise synthetische oder natürliche, arzneiliche und/oder kosmetische Wirk-, Hilfsstoffe, Lebensmittelzusatzstoffe, Pigmente, Farbstoffe, Imprägnierungsmittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel; molekulare Festkörper, die in 15 Waschmitteln Anwendung finden, Detergentien, Tenside; Substanzen, die für die Datenspeicherung verwendet werden oder beispielsweise molekulare Magnete. Als Wirkstoffe aus dem Bereich des Pflanzenschutz gelten insbesondere Fungizide, Pestizide, Insektizide etc.

20 Grundsätzlich kommen für das erfindungsgemäße Verfahren alle molekularen Festkörper in Frage, die in wenigstens zwei verschiedenen Phasen, davon wenigstens einer kristallinen Phase, vorliegen können.

Auch Mischungen organischer und anorganischer Verbindungen können im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden sowie Komplexe, Salze, Co-Kristalle, Mischphasen oder Mischkristalle aus ihnen.

25 Zweckmäßig ist auch die Verwendung von Mischungen aus molekularen Festkörpern und Hilfsstoffen. Als Hilfsstoffe sind insbesondere die in der pharmazeutischen Industrie verwendeten Hilfsstoffe sowie alle Hilfsstoffe, die in der späteren Weiterverarbeitung der molekularen Festkörper eine Rolle spielen können zu verstehen. Vorteilhaft kann es beispielsweise sein, direkt eine fertige

Formulierung aus molekularen Festkörpern und Hilfsstoffen dem Verfahren zu unterwerfen und anschließend zu verpressen.

5 Grundsätzlich sind Umwandlungen bevorzugt, die einen Gehalt des angestrebten molekularen Festkörpers bereitstellen, um den gewünschten Effekt im jeweiligen Fall zu erzielen.

Des weiteren sind Verfahren bevorzugt, bei denen eine Phasenumwandlung oder Phasenumwandlungen zwischen polymorphen Modifikationen stattfindet. Besonders bevorzugt sind dabei Umwandlungsgrade von 80% bezogen auf die Gesamtheit der ursprünglichen Phasen. Der Grad der Umwandlung kann beispielsweise durch Röntgenpulverdiffraktometrie bestimmt werden.

15 Es können aber auch amorphe, glasartige Phasen im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt und in kristalline Phasen umgewandelt werden. Angestrebt werden Kristallinitäten von über 80% in den molekularen Festkörpern. Besonders bevorzugt ist die Generierung nur einer einzigen polymorphen Modifikation.

Ausführungsvarianten der erfindungsgemäßen Verfahren ermöglichen auch die Umwandlung von nicht phasenrein vorliegenden Modifikationen in phasenreine Modifikationen.

Die über die erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Polymorphe, Hydrate und/oder Addukte können aus wenigstens einer organischen oder anorganischen Verbindung bestehen aber auch aus einer Vielzahl von Verbindungen, wie dies beispielsweise in Solvaten, Co-Kristallen, Komplexen, Salzen, Mischkristallen der Fall sein kann.

25 Die molekularen Festkörper, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sind, können beispielsweise Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels finden. Die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist hier von Vorteil, da es eine lösungsmittelfreie Herstellung ermöglicht ..

Eine Forderung, die viele Arzneimittel erfüllen müssen/sollten, ist beispielsweise, daß sie im Wesentlichen lösungsmittelfrei vorliegen. Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß Solvate, Lösungsmittel-Addukte oder Hydrate der Wirkstoffe, die aus einem vorherigen, beispielsweise aufreinigenden Kristallisationsschritt erhalten werden, nun in eine stabile lösungsmittel- und hydratfreie polymorphe Modifikation überführbar sind. Gerade für diesen Anwendungszweck erweist es sich als besonders vorteilhaft, wenn eine definierte Atmosphäre, Luftfeuchtigkeit oder Vakuum/erhöhter Druck unter Temperaturführung des Verfahrens vorgegeben werden.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln ist besonders vorteilhaft, daß eine spätere Phasenumwandlung bei der Homogenisierung, der Kompaktierung, der Granulierung oder beispielsweise beim Tablettenpressen der pharmazeutischen Formulierungen sehr unwahrscheinlich wird und somit die vorgegebene Produktspezifizierung, wie zum Beispiel ihre Bioverfügbarkeit gewährleistet werden kann, wenn erfindungsgemäß erhaltene Wirkstoffe eingesetzt werden. Zusätzlich kann in vielen Fällen sicherlich eine Homogenisierung oder Mahlung der Verbindung entfallen.

Weitere sehr vorteilhafte Aspekte der erfindungsgemäßen Vorgehensweise sind hohe Raum-Zeit-Ausbeuten sowie hohe absolute Ausbeuten. Ein wesentliches und besonders günstiges Merkmal vieler molekularer Festkörper, die dem erfindungsgemäßen Verfahren unterworfen wurden, ist ihre erhöhte Dichte gegenüber dem Ausgangsmaterial. Es ist besonders erwünscht molekulare Festkörper mit der größten Dichte zu isolieren.

Es wird angenommen, daß für die Beispiele, bei denen der Dichteunterschied genügend groß ist und die Stärke aller inter- und intramolekularen Wechselwirkungen möglicherweise die Phasenumwandlung nicht dominiert, die dichteren Packungen ausgebildet werden, wenn gleichzeitig ein ausreichender Energieeintrag stattfindet.

Möglich ist auch die Umwandlung von Solvaten oder Lösungsmitteladdukten in stabile Hydrate der entsprechenden Verbindungen. Dies kann durch eine abgestimmte Prozessführung ermöglicht sein; bei der beispielsweise zunächst

25

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß eine verlustfreie oder fast verlustfreie Prozessführung mit geringeren Produktionskosten ermöglicht wird. Das Verfahren ist wesentlich umweltfreundlicher als lösungsmittelabhängige Phasenumwandlungen.

Des weiteren sind auch mit diesen Verfahren hohe Durchsätze möglich. Heutzutage sind bereits Geräte erhältlich, die ein Fassungsvermögen von bis zu 400 L aufweisen, aber auch größere Kapazitäten sind denkbar.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeführter Phasenumwandlungen an exemplarisch ausgewählten Verbindungen. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

Der Nachweis der jeweiligen Modifikation/Form wurde mit der Röntgenpulverdiffraktometrie geführt:
Röntgendiffraktometer: SToe STADI P Transmissionsdiffraktometer, $\text{CuK}\alpha_1$: 1.54060 Å, linearer ortsempfindlicher Detektor, Meßbereich $5-40^\circ 2\theta$, Schrittweite $0.01^\circ 2\theta$, Messzeit 960 sec/step.

Beispiel 1:

2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin, INN: Sulfamerazin: Sulfamerazin wird als Kombinationspräparat zusammen mit Trimethoprim als Antibiotikum verabreicht. Das Sulfonamid greift in die Synthese der Folsäure ein und verdrängt dort die p-Aminosäure. Dadurch hemmt es kompetitiv den ersten Schritt der Folsäurebildung der Bakterien. Diese Störung unterbindet die Vermehrung der Bakterien.

Vom Sulfamerazin (M. R. Caira et al, Acta. Cryst. 1992, B48, 492-498, S. Roy et al, 2003, J. Pharm. Sciences, 92(4), 747-759) sind bisher zwei polymorphe Modifikationen in der Literatur bekannt. Die Form 1 mit der Elementarzelle $\text{Pn}2_1\text{a}$ besitzt einen Schmelzpunkt von etwa 235°C . Die Form 2 besitzt die Elementarzelle Pbca und wandelt sich bei etwa 170°C in die stabilere Form 1 um. Von beiden polymorphen Formen ist bekannt, daß sie beim Mahlen keine Umwandlung in eine andere Phase durchlaufen. Die Dichte der Form 1 wird mit 1.35 g/cm^3 angegeben und die der Form 2 mit 1.43 g/cm^3 .

Die Form 2 ist bevorzugt, da sie das Sulfamerazin besser freisetzt und weniger hygroskopisch ist. Allerdings kann die Form 2 nur aus unerwünschten Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Acetonitril oder einer Mischung aus Wasser und Acetonitril, in akzeptablen Kristallisationszeiten erhalten werden. In groß-
5 technischen Prozessen werden bisher Bedingungen eingehalten, die nur zur Bildung der Form 1 führen.

Das Sulfamerazin der Form 1 kommt als Feststoff vollständig in die Form 2 umgewandelt werden. Nachgewiesen wurde die Umwandlung über die Röntgenpulverdiffraktometrie.

10 Hoch-Energie-Mühle: Model Fritsch Pulverisette 7;
Mahlbecher: gehärteter Stahl, Volumen 10 ml;
Kugeln: gehärteter Stahl, 8 g/je Kugel, 4 Kugeln je 10 ml Mahlbecher
Umdrehungen: 800 Umdrehungen/min
Substanzmenge: 1.0 g Versuche 1.1, 1.2, 1.3 und 1.4;
15 10.0 g Versuche 1.5, 1.6
Zeit: siehe jeweilige Versuche
Temperaturführung: ohne Temperaturführung

20 1.1 Es wurden 1.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 (Figur 1.1.a) unter normaler Atmosphäre für 1 Stunde bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Erhalten wurde eine nahezu vollständige Umwandlung der Form 1 in die erwünschte Form 2, siehe Figur 1.1.b.

25 1.2 Es wurden 1.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 (Figur 1.2.a) unter normaler Atmosphäre für 5 Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt deutlich verbreiterte Reflexe, die sich jedoch noch der Form 1 zuzuordnen sind, siehe Figur 1.2.b.

1.3 Es wurden 1.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 unter normaler Atmosphäre für 15 Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr breite Reflexe, die auf einen

erhöhten Anteil an amorphen Anteilen hinweisen. Die beobachteten Reflexe sind jedoch noch der Form 1 zuzuordnen.

1.4 Es wurden 1.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 (Figur 1.3.a) unter normaler Atmosphäre für 30 min Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr schmale Reflexe, die alle der Form 2 zuzuordnen sind, siehe Figur 1.3. b.

Ein Vergleich der Ergebnisse des Beispiels 1.1 mit dem des Beispiels 1.3 zeigt, daß durch eine verlängerte Verfahrensdauer nur eine Verbreiterung der Reflexe der Form 2, die auf eine Abnahme der Kristallinität der Probe zurückzuführen ist, bewirkt wird.

1.5: Es wurden 10.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 unter normaler Atmosphäre für 15 Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr breite Reflexe, die auf einen erhöhten Anteil an amorphen Anteilen hinweisen. Die beobachteten Reflexe sind die der Form 1.

1.6 10.0 g des käuflichen Sulfamerazin Form 1 wurden unter normaler Atmosphäre für 30 min Minuten bei 800 Umdrehungen/min gemahlen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr schmale Reflexe, die alle der Form 2 zuzuordnen sind, siehe Figur 1.4.

Wird die Probe bis zu einer Gesamtmahldauer von 60 Minuten weiter vermahlen, so werden wieder die gemessenen Reflexe der Form 2 breiter.

Beispiel 2:

5-Acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamid. INN: Acetazolamid: Die Sulfonamidgruppe des Wirkstoffes ist essentiell für seine Wirkung als Carboanhydrasehemmer und bewirkt damit vor allem eine vermehrte

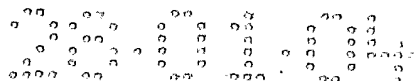
Ausscheidung von Wasser und Salzen über die Nieren. Gelegentlich wird es als Zusatzepileptikum bei schwerbehandelbarer Epilepsie eingesetzt.

Bekannte polymorphe Formen des Acetazolamid sind die Modifikation 1 mit der Elementarzelle $P2_1/n$ und die Modifikation 2 mit der Elementarzelle $P\bar{1}$. Obwohl die Modifikation 1 bei Raumtemperatur die metastabile Phase darstellt, wandelt sie sich über einen langen Zeitraum nicht um. Die Modifikation 2 ist die bei Raumtemperatur thermodynamisch stabile. Die Modifikation 1 kann über Erhitzen der Modifikation 2 erhalten werden, die sich bei 120-148 °C in diese umwandelt. Aus der Literatur (U. Griesser, A. Burger, K. Brandstätter; J. Pharm. Sciences, 1997, 86(3), 352-358) ist bekannt, daß sich die Modifikation 1 nicht wieder durch Aufgeben von mechanischem Stress in Form von Mahlen oder Druck sowie ihrer Lagerung innerhalb eines Zeitraums von über 5 Jahren in die Modifikation 2 zurückumwandelt. Auch die Umwandlung der Modifikation 2 in die Modifikation 1 unter mechanischem Stress wurde bisher nicht beobachtet, obwohl die Modifikation 1 gegenüber der Modifikation 2 über eine größere Dichte verfügt (Modifikation 1: 1.77 g/cm³; Modifikation 2: 1.749/1.751 g/cm³ (M. Mathew, G. J. Palenik, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2., 1974, 188, 532 ff.).

Es konnte eine nahezu vollständige Umwandlung der Modifikation 2 in die Modifikation 1 induziert werden. Nachgewiesen wurde die Umwandlung über die Röntgenpulverdiffraktometrie.

Hoch-Energie-Mühle: Model Fritsch Pulverisette 7;
Mahlbecher: gehärteter Stahl, Volumen 10 ml;
Kugeln: gehärteter Stahl, 8 g/je Kugel, 4 Kugeln je 10 ml Mahlbecher
Umdrehungen: 800 Umdrehungen/min Versuche 2.1, 2.2
400 Umdrehungen/min Versuche 2.3
Substanzmenge: 1.0 g
Zeit: siehe jeweilige Versuche

2.1 Es wurden 1.0 g der Modifikation 2 des Acetazolamids (Figur 2.1.a) für 1 Stunde dem Verfahren bei 800 Umdrehungen/min unterworfen. Isoliert wurde



21

das nahezu vollständig in die Modifikation 1 umgewandelte Acetazolamid, siehe Figur 2.1.c.

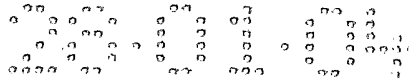
2.2 Es wurden 1.0 g der Modifikation 2 des Acetazolamids (Figur 2.1.a) für 5 Minuten bei 800 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr breite Reflexe, die auf einen erhöhten Anteil an amorphen Anteilen hinweisen. Die beobachtete Reflexe sind der eingesetzten Modifikation 2 zuzuordnen, siehe Figur 2.2.b.

2.3 Wie Versuch 2.2, jedoch wurde das Acetazolamids für 30 Minuten bei 800 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Bei einer Behandlungszeit von 30 min wird die Modifikation 1 isoliert, siehe Figur 2.2.b; Figur 2.2.a vor dem Vermahlen (Modifikation 2).

2.4 Wie Versuch 2.2, jedoch wurde das Acetazolamids für 45 Minuten bei 800 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Bei dieser Behandlungszeit wird ebenfalls die Modifikation 1 isoliert, hier sind die beobachteten Reflexe jedoch etwas schmaler als bei einer Behandlungszeit von 30 min.

2.5 Es wurden 1.0 g der Modifikation 2 des Acetazolamids (Figur 2.3.a) für 30 Minuten bei 400 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Das Diffraktogramm der vermessenen Probe zeigt sehr breite Reflexe, die auf einen erhöhten Anteil an amorphen Anteilen hinweisen. Die beobachtete Reflexe sind der eingesetzten Modifikation 2 zuzuordnen, siehe Figur 2.3.b.

2.6 Wie Versuch 2.5 , jedoch wurde das Acetazolamids für 60 Minuten bei 400 Umdrehungen/min dem Verfahren unterworfen. Auch unter diesen Bedingungen wird keine Phasenumwandlung beobachtet.



204

Beispiel 3:

Chlorpropamid: Chlorpropamid ist ein Arzneimittel gegen Diabetes mellitus (Antidiabetikum) und gehört zur Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Die Sulfonamidgruppe des Chlorpropamid ist essentiell für seine Wirkung als Carboanhydrasehemmer. Die Wirkung des Arzneimittels beruht auf einer erhöhten Freisetzung von Insulin, welches seinerseits den Blutzuckerspiegel senkt.

Kommerziell ist Chlorpropamid als Form A erhältlich. Die metastabile Form C hingegen kann durch Erhitzen der Form A über einen Zeitraum von 3 Stunden bei 115 °C erhalten werden. Aus K. Morris et al ist bekannt, daß die Form A unter keiner der aufgeführten mechanischen Belastungen detektierbare Phasenumwandlungen zeigt. Wohingegen die Form C, wenn sie den mechanischen Belastungen unterworfen wird, eine teilweise Phasenumwandlung in die Form A aufweist.

- 15 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann die Form A zum Teil in die Form C überführt werden und die Form C vollständig in die Form A.

Hoch-Energie-Mühle: Model Fritsch Pulverisette 7;

Mahlbecher: gehärteter Stahl, Volumen 10 ml;

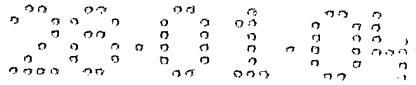
Kugeln: gehärteter Stahl, 8 g/je Kugel, 4 Kugeln je 10 ml Mahlbecher

Umdrehungen: 800 Umdrehungen/min

Substanzmenge: 1.0 g

Zeit: siehe jeweilige Versuche

- 25 3.1 Chlorpropamid Form A (Figur 3.1.a) wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde unter den aufgeführten Bedingungen behandelt. Zusätzlich zu einer deutlichen Verbreiterung der Reflexe kann eine teilweise Umwandlung in die Form C beobachtet werden, siehe Figur 3.1.b.



23

3.2 Chlorproamid Form C (Figur 3.2.a) wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten unter den aufgeführten Bedingungen vermahlen. Zusätzlich zu einer deutlichen Verbreiterung der Reflexe kann eine deutlich erkennbare beginnende Umwandlung in die Form A beobachtet werden, siehe Figur 3.2.b.

- 5 3.3 Chlorproamid Form C (Figur 3.3.a) wurde über einen Zeitraum von 60 Minuten unter den aufgeführten Bedingungen vermahlen. Die Probe hat sich vollständig in die Form A umgewandelt, siehe Figur 3.3.b.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Induzierung und/oder Beschleunigung wenigstens einer Phasenumwandlung in molekularen Festkörpern, dadurch gekennzeichnet, daß der molekulare Festkörper einer tribochemischen Behandlung unterworfen wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasenumwandlung im wesentlichen mittels Übertragung hoher mechanischer Energien erreicht wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasenumwandlung im wesentlichen mittels Übertragung hoher kinetischer Energien erreicht wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Umwandlung in eine kristalline Phase handelt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasenumwandlung an den Grenzflächen des Festkörpers induziert wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung zwischen zwei polymorphen Modifikationen stattfindet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung aus einer amorphen oder glasartigen Phase in eine oder mehrere kristalline Phasen stattfindet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein nicht phasenrein vorliegender Festkörper in eine phasenreine Modifikation umgewandelt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Festkörper organischen Ursprungs sind.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Festkörper Mischungen anorganischer und organischer Moleküle sind.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine semi-kontinuierliche Prozessführung erfolgt.

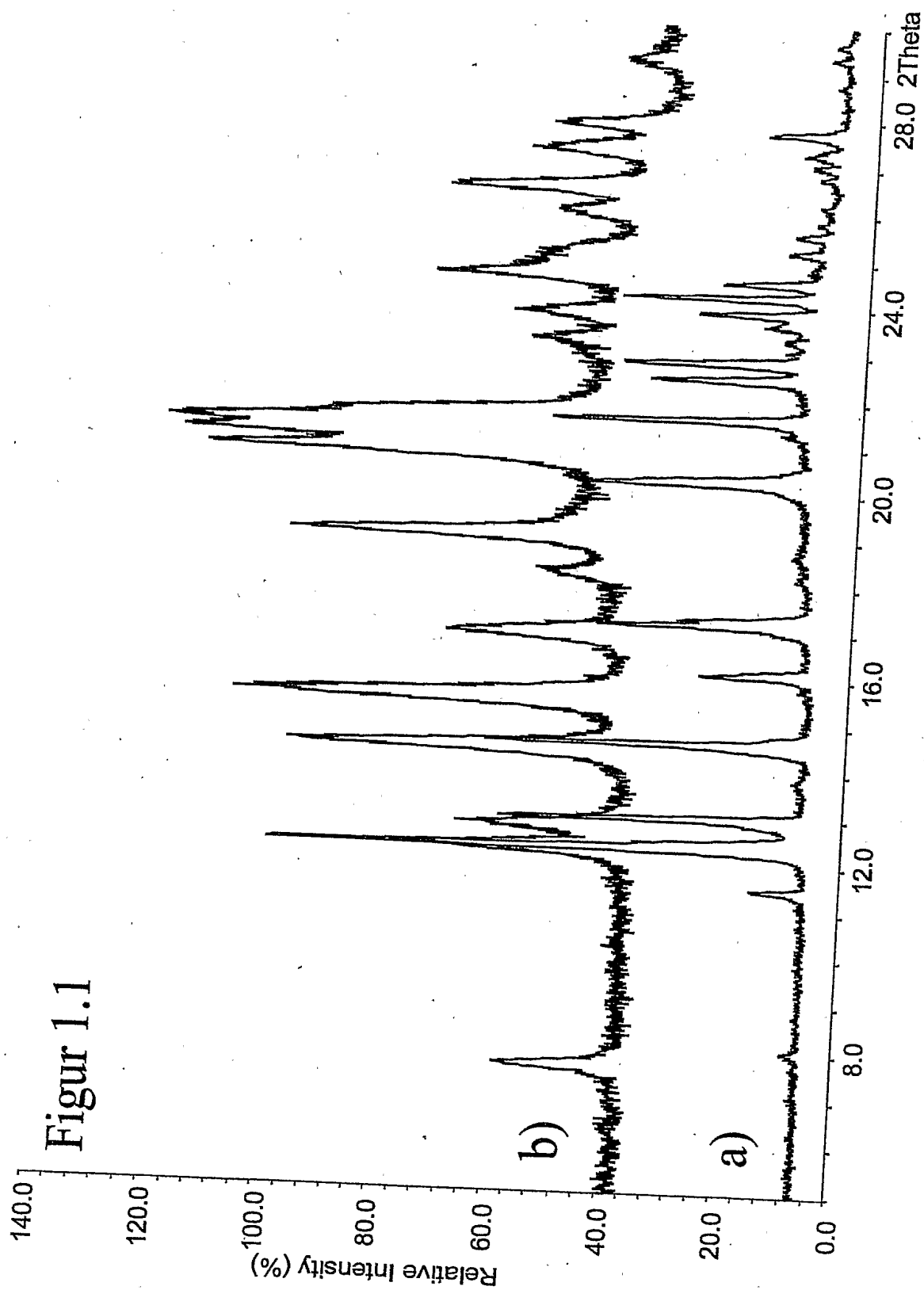
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es unter einer definierten Atmosphäre erfolgt.

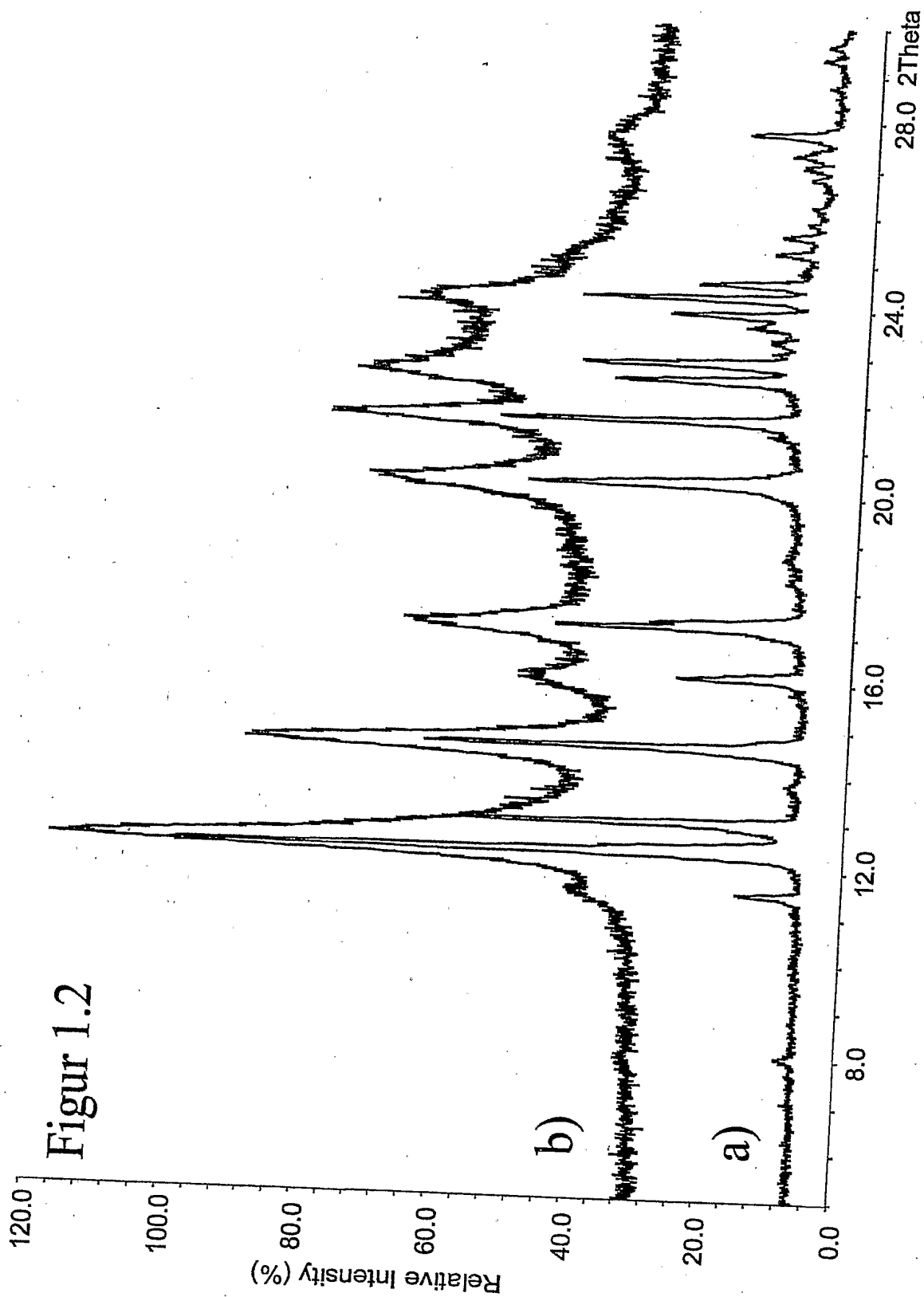
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es unter einem definierten Druck erfolgt.

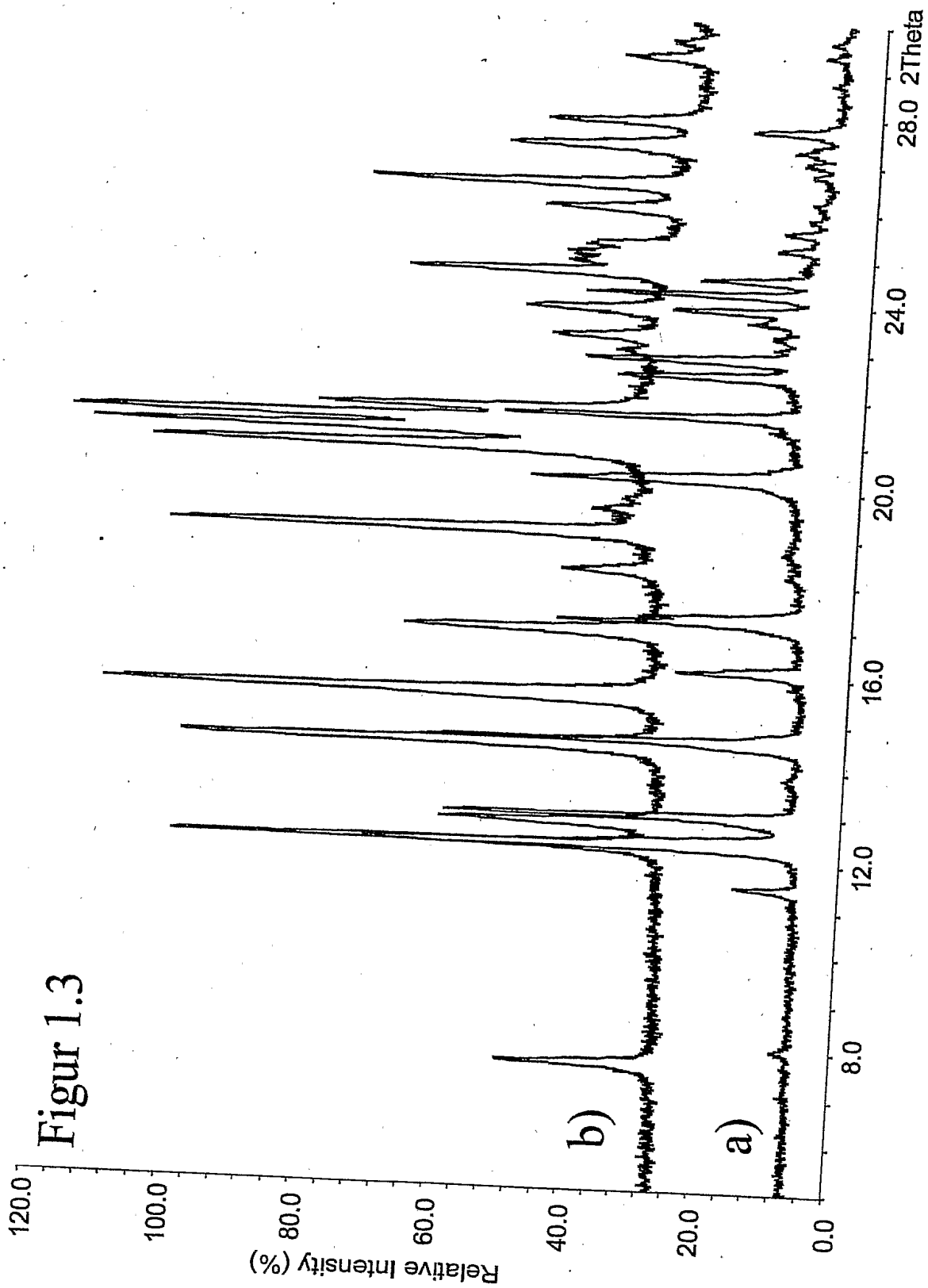
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Temperaturführung erfolgt.

15. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß der Festkörper nach der Phasenumwandlung über eine größere Dichte verfügt.

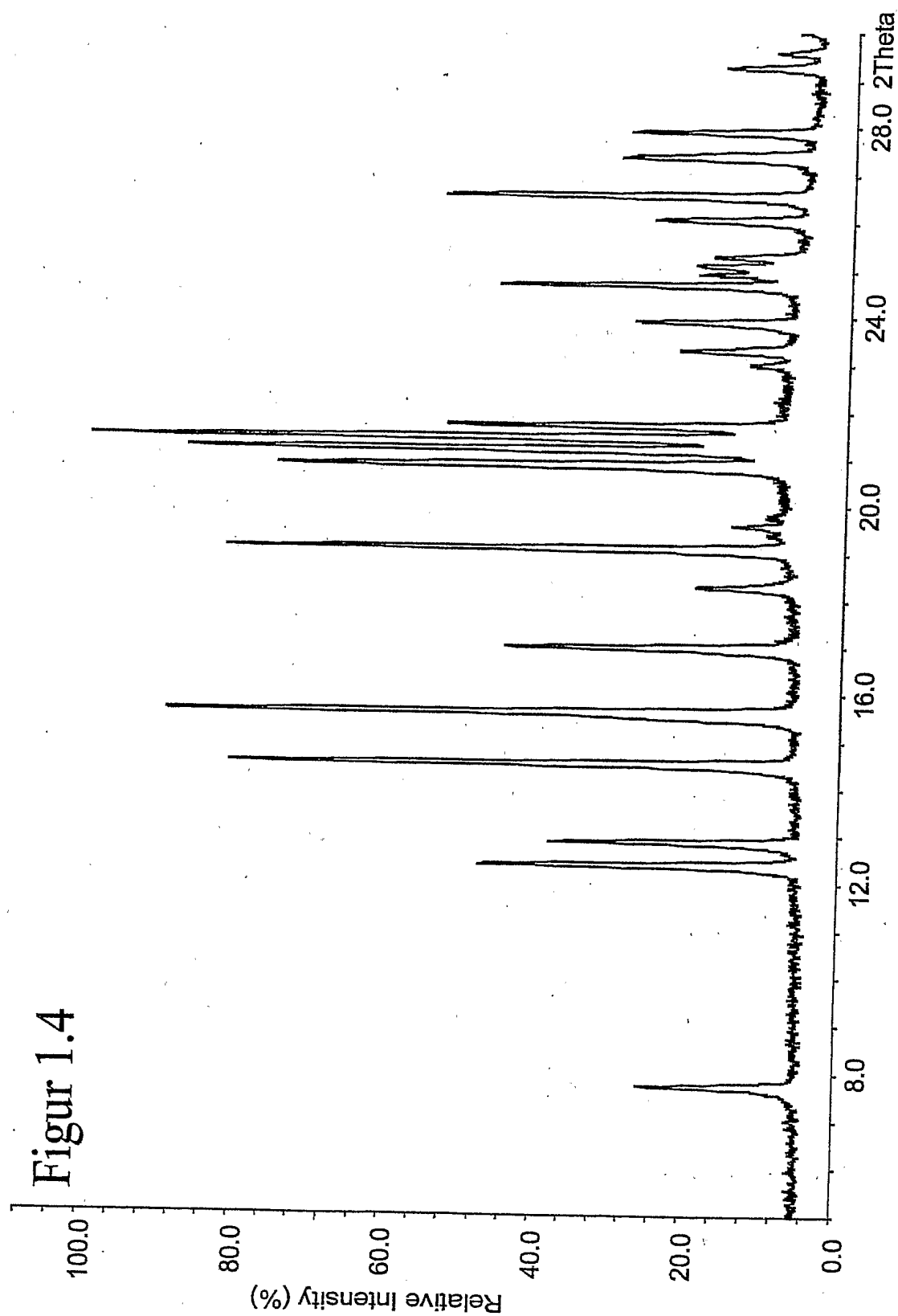
16. Verwendung von Hochenergie-Mühlen zur Durchführung von Phasenumwandlungen nach einem Verfahren der vorgenannten Ansprüche.

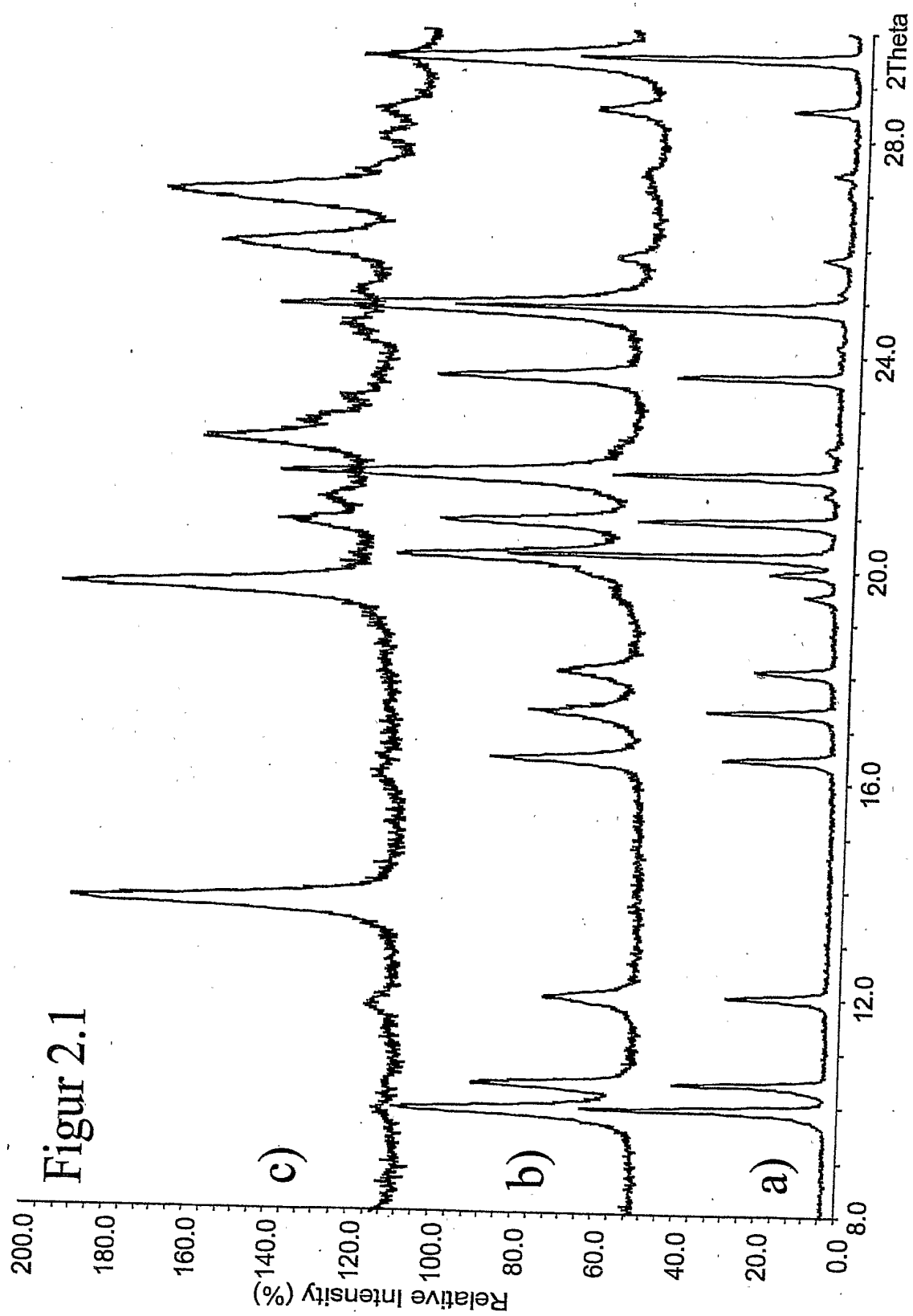




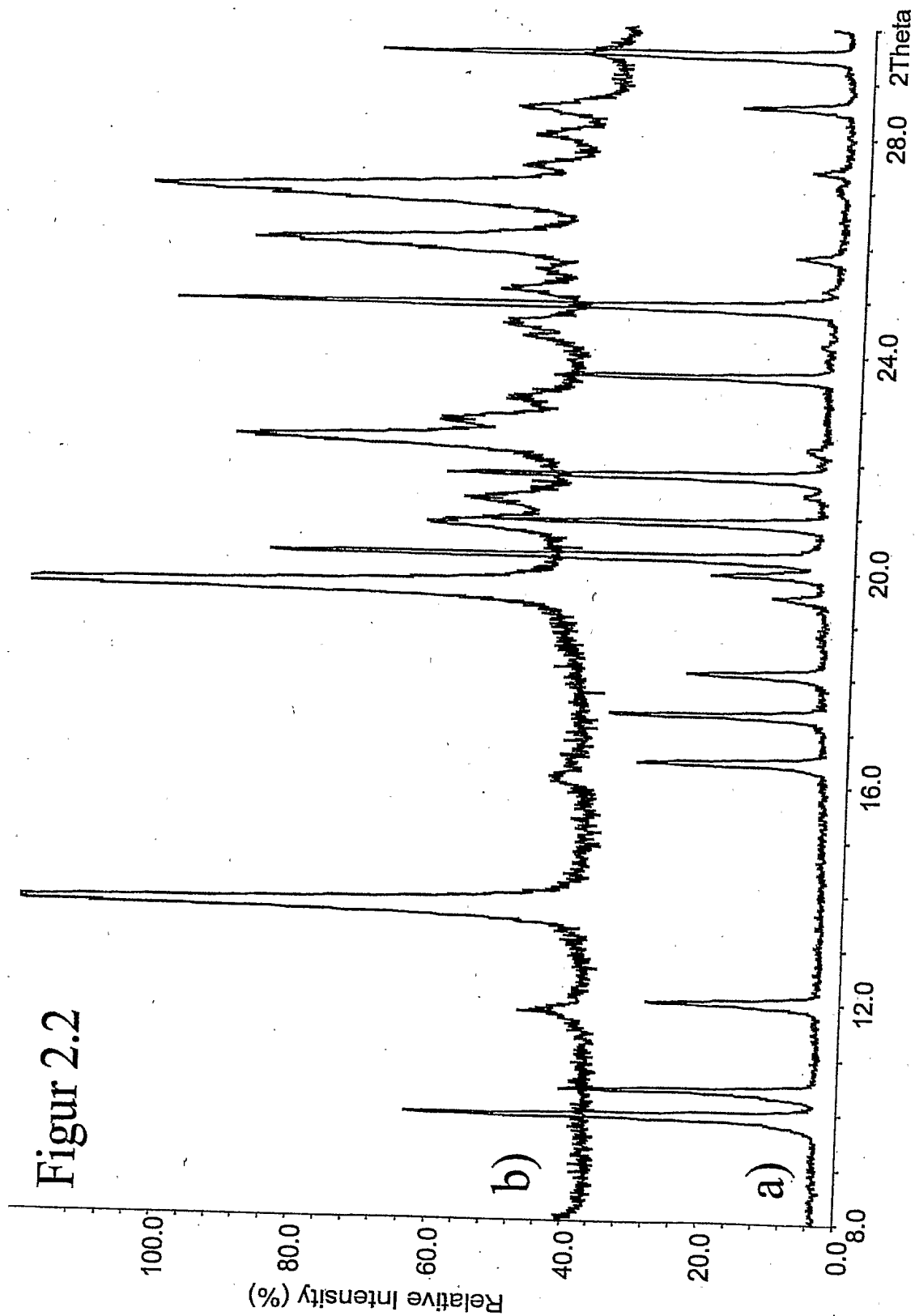


2000
1500
1000
500
0

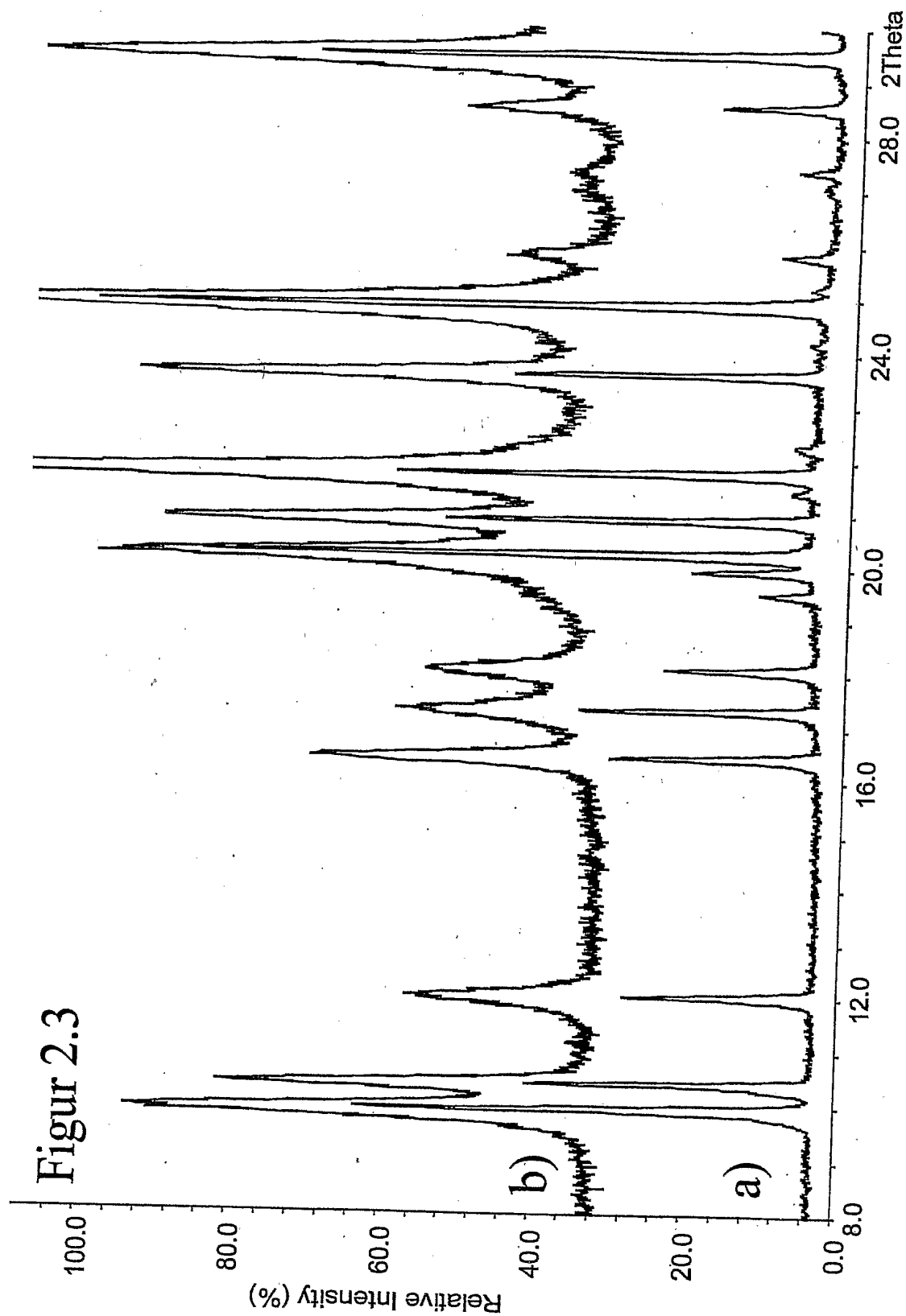


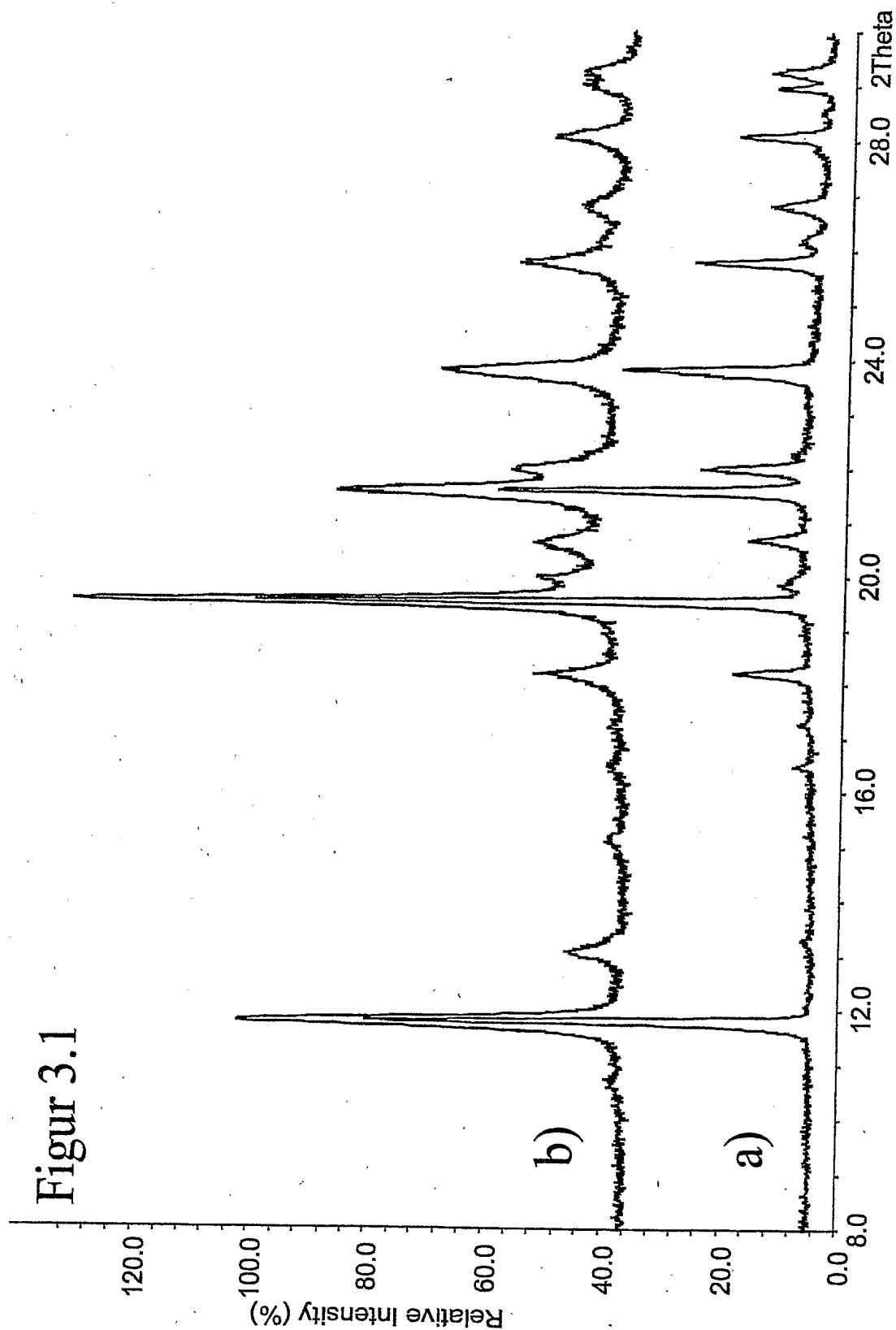


30

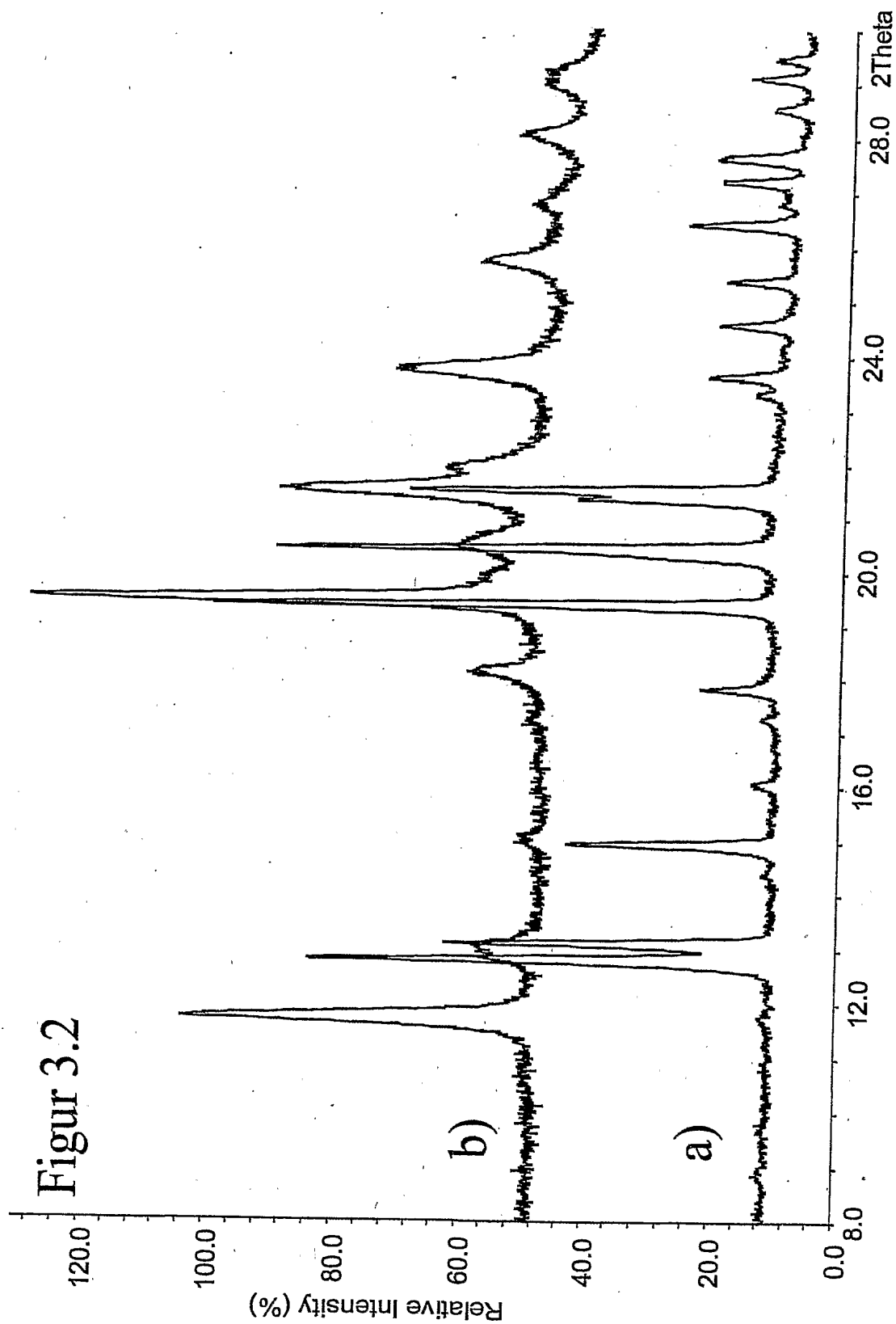


31

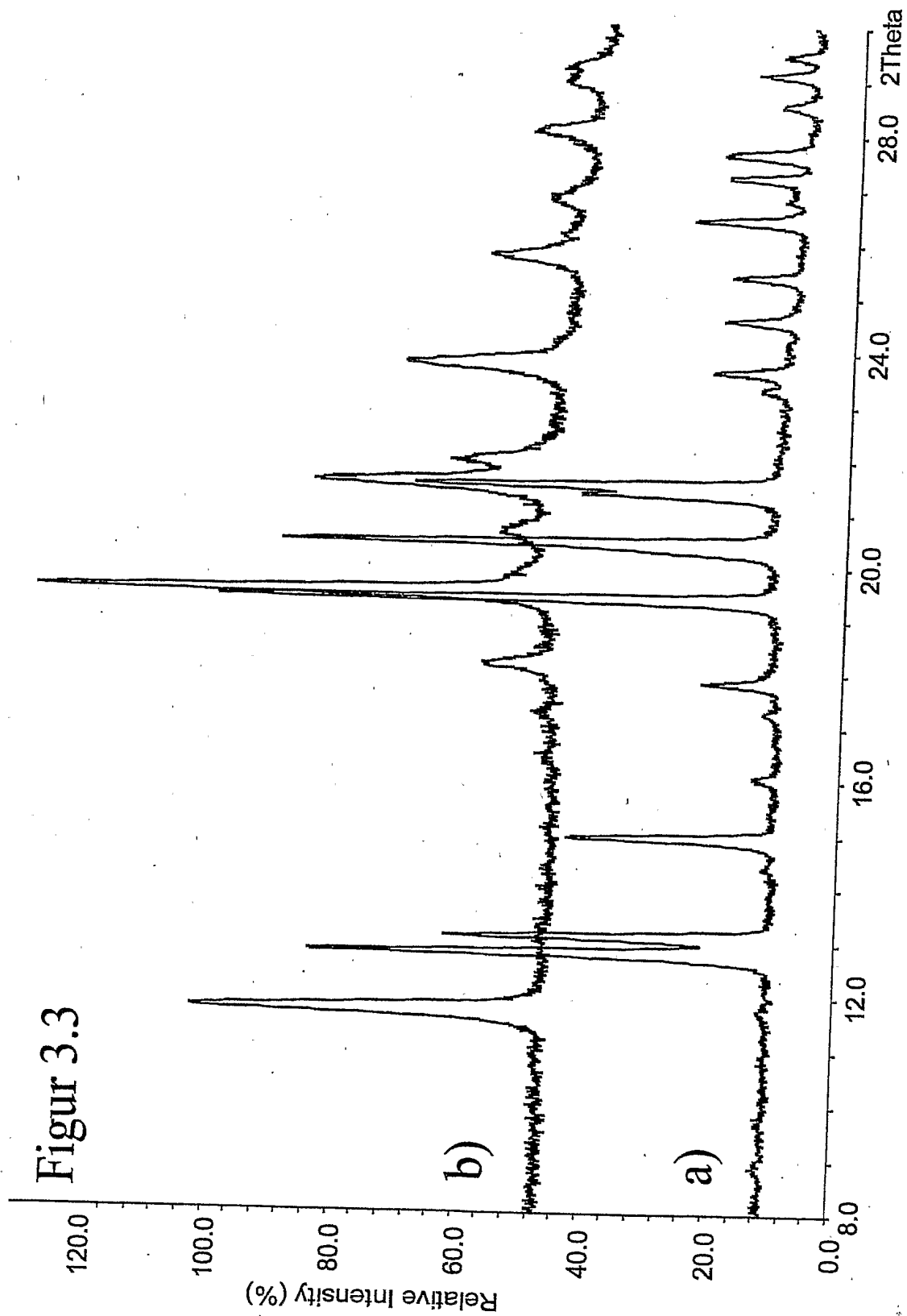




33



34



35